

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie und
pathologische Biochemie an der
Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz

VERÄNDERUNGEN AM KREISLAUFSYSTEM
NARKOTISierter HUNDE DURCH HISTAMIN,
H₁-UND H₂-REZEPTORANTAGONISTEN UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES
PLASMAHISTAMINSPIEGELS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Franz-Josef Schingale
aus Helmstedt

Marburg 1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555623_0014

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie und
pathologische Biochemie an der
Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz

VERÄNDERUNGEN AM KREISLAUFSYSTEM
NARKOTISierter HUNDE DURCH HISTAMIN,
H₁ -UND H₂ -REZEPTORANTAGONISTEN UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES
PLASMAHISTAMINSPIEGELS

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Franz-Josef Schingale

aus Helmstedt

Marburg 1977



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Universität Marburg am 19. August 1977
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Dekan : Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent : Prof. Dr. W. Lorenz
Correferent : Prof. Dr. H. Hamelmann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Bedeutung des Plasmahistaminspiegels für die Beurteilung von histaminbedingten Reaktionen bei Mensch und Tier	1
1.2. Entwicklung von Antihistaminika zur Hemmung der Histaminwirkung bei Mensch und Tier	7
2. Ziel der eigenen Arbeit	10
3. Material und Methoden	12
3.1. Material	12
3.1.1. Versuchstiere	12
3.1.2. Verwendete Pharmaka	12
3.2. Methoden	12
3.2.1. Operatives Vorgehen, gemessene Parameter und ihre Auswertung	12
3.2.2. Bestimmung des Herzminutenvolumens	16
3.2.3. Plasmagewinnung und Plasmahistaminbestimmung	16
3.2.4. Injektion von Pharmaka und zeitliche Abhängigkeit der Kreislaufparameterbestimmung	19
3.2.5. Statistik	20
4. Ergebnisse	21
4.1. Einfluß von Aminoguanidin auf die Plasmahistaminkonzentration	21
4.1.1. während der Plasmagewinnung	21
4.1.2. während der Blutentnahme	23
4.2. Exogene Histaminapplikation	23
4.2.1. Wirkung auf den Plasmahistaminspiegel	23
4.2.2. Wirkung auf verschiedene Kreislaufparameter	26
4.3. Applikation von H ₁ -Rezeptorantagonist Dimethindenmaleat ¹ (Fenistil®)	29
4.3.1. Änderungen des Plasmahistaminspiegels	29
4.3.2. Wirkung auf verschiedene Kreislaufparameter	31

4.3.3.	Einfluß von Dimethindenmaleat auf die Plasmahistaminkonzentration nach exogener Histaminzufuhr	31
4.3.4.	Wirkung auf verschiedene Kreislaufparameter nach exogener Histaminzufuhr vor und nach Gabe von Dimethindenmaleat	34
4.4.	Applikation von H_2 -Rezeptorantagonist Burimamid	35
4.4.1.	Änderungen des Plasmahistaminspiegels	35
4.4.2.	Wirkung auf verschiedene Kreislaufparameter	35
4.4.3.	Einfluß auf die Plasmahistaminkonzentration nach exogener Histaminzufuhr vor und nach Gabe von 10 mg/kg Burimamid	38
4.4.4.	Wirkung auf verschiedene Kreislaufparameter auf exogene Histaminzufuhr nach Gabe von 10 mg/kg Burimamid	38
4.5.	Einfluß eines H_1 -Rezeptorantagonisten und eines H_2 -Rezeptorantagonisten auf die arterielle Hypotension bei Hunden, hervorgerufen durch Cremophor El	40
4.5.1.	Cremophor El und Dimethindenmaleat (Fenistil [®])	40
4.5.2.	Cremophor El und Metiamid	40
5.	Diskussion	42
5.1.	Zuverlässigkeit der Histaminbestimmung	42
5.2.	Kinetik	45
5.3.	Zuverlässigkeit der HMV-Bestimmung	47
6.	Zusammenfassung	51
7.	Literatur	53

Veränderungen am Kreislaufsystem narkotisierter Hunde durch Histamin, H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten unter besonderer Berücksichtigung des Plasmahistaminspiegels

1. EINLEITUNG

1.1. Bedeutung des Plasmahistaminspiegels für die Beurteilung von histaminbedingten Reaktionen bei Mensch und Tier

Grundlage für unsere Untersuchungen bildete zunächst die Frage, ob Histamin eine physiologische oder pathophysiologische Funktion bei Mensch oder Tier hat. Alle diesbezüglichen Untersuchungen, die die Suche nach der Lokalisation, des Metabolismus und der Histaminfreisetzung einschließen, sind davon geprägt, die hauptsächlichsten biologischen Mechanismen, die für zahlreiche Spezies, einschließlich des Menschen, zutreffen, zu erklären. Andererseits sollen sie einen direkten Vergleich zwischen einer bestimmten Tierspezies und dem Menschen herstellen (LORENZ, 1975)

In der Klinik gibt es häufig Symptome und Syndrome, die man auf endogene Histaminfreisetzung zurückführen könnte. Der Anstoß für Untersuchungen der Histaminfreisetzung beim Menschen kam von A. DOENICKE, der auf eine relativ hohe Zwischenfallsrate von anaphylaktoiden Reaktionen bei dem Kurzanästhetikum Propanidid (Eponol®) aufmerksam wurde. Daraufhin begann man nach einer Histaminfreisetzung durch dieses Pharmakon zu suchen. LORENZ et al. (1969) konnten tatsächlich eine Histaminfreisetzung nachweisen, indem sie die Histaminkonzentration im Blut bestimmten und als zusätzlichen Parameter die Säuresekretion des Magens verwendeten.

Wie bekannt ist, können bei Allergie, Anaphylaktoidie und Anaphylaxie Histamin, aber vermutlich auch Kinine, Prostaglandine und Slow-Reacting-Substances (SRS A) freigesetzt werden, die alle mehr oder weniger starke Kreislauf-

reaktionen hervorrufen AUSTEN (1968).

Serotonin wirkt auf die glatte Muskulatur und somit auch auf die Gefäßmuskulatur, insbesondere bewirkt es eine pulmonale Hypertension. Bei Menschen ist allerdings über die Serotoninwirkung bei der Anaphylaktoidie und Anaphylaxie wenig bekannt, zumal der Mensch auch normalerweise gegen Serotonin wenig empfindlich ist.

Kinine sind stark kreislaufwirksam. Da sie aber außerordentlich schnell abgebaut werden, ist über das Ausmaß der Kreislaufreaktionen wenig bekannt.

Dasgleiche gilt für die Prostaglandine und die Slow-Reacting-Substance SRS A, die beide unter anderem auf das Bronchopulmonalsystem wirken.

Von allen diesen Substanzen hat Histamin eine besondere Bedeutung, da es im menschlichen Organismus schnell und in großen Mengen freigesetzt werden kann. Die ausgeprägte Kreislaufwirkung wird durch die relativ langsame Elimination bei einer Halbwertszeit von ca. zwei Minuten protrahiert.

Schon vor etwa 40 Jahren wurden Versuche von WEISS et al. (1932) unternommen, bei denen Probanden und Patienten Histamin exogen zugeführt wurde. Der arterielle Blutdruck kann bereits bei einer Injektion von 1 µg/kg abfallen, bei Verwendung höherer Dosen wurde eine lineare Korrelation zwischen der zugeführten Histaminmenge und dem Blutdruckabfall gemessen. Weitere wichtige Parameter waren bei diesen niedrigen Dosen eine Zunahme der Herzfrequenz, eine periphere Vasodilatation, ein Erythem und eine Erhöhung des intracraniellen Druckes mit typischen Kopfschmerzen, die die Patienten angaben (Tab. 1).

Im Gegensatz zu den oben genannten Versuchen, bei denen nur die exogen zugeführte Histamindosis bekannt war, konnte LORENZ (1975) die aktuellen Plasmahistaminspiegel messen.

Tab. 1 : Histaminwirkungen auf Kreislaufparameter des Menschen bei intravenöser Injektion (Schwellenwerte)
 (1) Weiss et al. 1932, (2) Wakim 1949

Kreislaufparameter	Methodik	Histamin-dosis	Reaktion	Autor
Arterieller Blutdruck	Sphygomanometrische Messung	1 μ /kg · min	Abfall	1
Herzfrequenz	Auszählung der R-Zacken im EKG	1 μ /kg	Zunahme (Tachykardie)	1
E K G	Standard-Ableitung	4 μ /min	Abflachung der T-Welle	1
Herzminutenvolumen	Flick'sches Prinzip	50-80 μ /min	Anstieg ?	1
Extremitätendurchblutung	Plethysmographie	4-24 μ /min	Zunahme	2
Periphere Zirkulation	Inspektion	0,3 μ /min	Vasodilatation Erythem	2
Intracranialler Druck	Suboccipitalpunktion	1 μ /kg	Anstieg	1
Hirngefäße	Intraoperative Inspektion	9 μ l.v.	Vermehrte Füllung	1

Bei einer Plasmahistaminkonzentration von 0 - 1 ng/ml zeigt sich noch keine Reaktion, bei Werten von 1 - 2 ng/ml erfolgt ein Anstieg der Säureproduktion des Magens. Ein Anstieg der Pulsfrequenz erfolgt bei einer Plasmahistaminkonzentration von 3 - 5 ng/ml. Die von LORENZ (1972 a) höchste dem Menschen zugeführte Histamingabe steigerte den Plasmahistaminkonzentration auf 6 ng/ml. Hierbei trat ein Blutdruckabfall, ein Anstieg der Pulsfrequenz, eine maximale Säureproduktion und starke Kopfschmerzen auf.

Allerdings können bei Probanden die Histamindosen zur Prüfung des Histamineffektes nur sehr niedrig gehalten werden, um die Probanden nicht zu gefährden. Jedoch ergab sich die Möglichkeit bei Beobachtung von anaphylaktoiden Reaktionen in der Klinik, die mit Histaminfreisetzung verbunden waren (LORENZ et al., 1972 b), z.B. nach Applikation von Narkotika, bei denen im Verlauf der Reaktion der Plasmahistaminspiegel bestimmt wurde, die biologischen Reaktionen auch bei höheren Plasmahistaminspiegeln zu messen. LORENZ (1975) fand so, daß bei Plasmahistaminspiegeln von 7 - 12 ng/ml ein Bronchospasmus entsteht, bei Werten von mehr als 100 ng/ml kann es zum Herzstillstand kommen.

Es zeigte sich, daß eine Abhängigkeit der histaminbedingten Reaktionen vom Plasmahistaminspiegel besteht. Bei Menschen ist jedoch die Zahl der messbaren Kreislaufparameter beschränkt. Arterieller Blutdruck, Pulsfrequenz und EKG sowie zentraler Venendruck bereiten keine Schwierigkeiten, jedoch kann hier nichts über die Histaminwirkung auf die Zirkulation im Bereich einzelner Organe gesagt werden, so daß wir hier auf Tierexperimente zurückgreifen müssen.

Die Wirkung von Histamin auf verschiedene Kreislaufparameter wie Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, pulmonaler Druck sowie portaler Druck sind spezieabhängig. So reagiert die Katze auf Histamin mit einem Anstieg der Herzfrequenz (GUNN, 1926; RÜHL, 1926), einem Abfall des arteriellen Druckes

und einem Anstieg des pulmonalen Druckes (DALE, 1919; COLEBATCH, 1970), der Pfortaderdruck dagegen bleibt unverändert (LEE, 1957). Beim Kaninchen (HUGHES, 1972) steigt die Herzfrequenz, der arterielle Druck kann steigen, aber auch fallen, der pulmonale Druck steigt an (ROTHLIN, 1921), die Reaktion des portalen Druckes ist unseres Wissens noch nicht untersucht.

Beim Hund ändert sich die Herzfrequenz bei Dosen, wie sie auch bei ausgeprägter endogener Histaminfreisetzung vorkommen, nicht; der arterielle Blutdruck fällt ab, der pulmonale Druck steigt nur in einzelnen Fällen an. Besonders interessant ist jedoch eine Erhöhung des portalen Druckes, die histaminspezifisch ist (MAUTNER, 1915; FELDBERG, 1928). Sie kommt durch einen Sphinktermechanismus der Sublobulärvenen der Leber zustande, der histaminsensitiv ist. Die übrigen Kreislaufreaktionen des Hundes können auch durch andere Mediatoren oder Pharmaka hervorgerufen werden, jedoch die Erhöhung des portalen Druckes ist eine histaminspezifische Wirkung für den Hund. Wir haben trotz dieser speziesabhängigen Unterschiede der Histaminwirkung auf den Kreislauf, den Hund für unsere Experimente verwendet, da dessen Plasmahistaminspiegel vergleichbar mit denen des Menschen sind, ferner besitzt der Hund hohe Gewebeghistaminspiegel und setzt auch Histamin in hohen Dosen frei. Das Kreislaufsystem des Hundes ist besonders auf Histamin empfindlich, weiterhin ist der Hund ein Großtier, was Vorteile bei der Präparation von Gefäßen, Einlegen von Kathetern, der Blutflußmessung und der Blutentnahme hat.

Histamin führt bei Mensch und Hund zu Kreislaufveränderungen. Massive Histaminfreisetzen können bei beiden Spezies zum Herz- und Kreislaufversagen führen. Da diese Kreislaufwirkungen bekannt sind, stellt sich die nächste Frage nach einem Antihistaminikum, mit dem die Kreislaufreaktionen beherrscht werden können.

1.2. Entwicklung von Antihistaminika zur Hemmung der Histaminwirkung bei Mensch und Tier

Seit 1937 gibt es Antihistaminika (BOVET 1937). Diese können jedoch nur einen Teil der Histaminwirkungen auf den Organismus blockieren. So klassifizierten ASH und SCHILD (1966) die Effekte der Histaminwirkung in mindestens zwei Typen von Histaminrezeptoren. Es handelt sich einmal um die H_1 -Rezeptoren, die z.B. im Meerschweinchenileum und -bronchien Reaktionen auslösen können, die durch Antihistaminikagabe blockiert werden können. Reaktionen wie Stimulierung der Magensäuresekretion und Reizung des isolierten Herzvorhofes konnten durch die Antihistaminika vom H_1 -Blockertyp nicht blockiert werden. Einige weitere, nicht durch diese Antihistaminika zu blockierende Reaktionen fanden sich am Magen und Rattenuterus (ASH und SCHILD, 1966), an der Trachea der Katze (MAENGWYN - DAVIS 1968) und an der Bronchialmuskulatur des Schafes (EYRE, 1969). Diese Reaktionen müssen durch einen anderen Rezeptor ausgelöst werden.

BLACK et al. (1972) nahm die Organsysteme, bei denen andere Rezeptoren als die H_1 -Rezeptoren wirksam waren, wie Säuresekretion des Magens einer Ratte, isolierten Meerschweinchenvorhof und ein isoliertes Rattenuterushorn im Vergleich mit zwei bekannten typischen H_1 -Rezeptorsystemen wie isoliertes Meerschweinchenileum und die Kontraktionen eines Magenfundus einer narkotisierten Ratte, um neue Antihistaminika zu entwickeln und zu erproben. BLACK verwendete in vivo - Teste, wie Säuresekretion des Magens einer Ratte und die Funduskontraktion wie auch in vitro - Teste, wie isolierten Meerschweinchenvorhof und isoliertes Uterushorn im Vergleich mit dem isolierten Meerschweinchenileum.

An diesen Organsystemen wurde eine Reihe von Histaminmethylderivaten getestet. Insbesondere gelangten hier 4-Methylhistamin und 2-Methylhistamin zur Anwendung. Es zeigte sich, daß 4-Methylhistamin bei den Organsystemen mit H_1 -Rezeptoren

nur eine sehr geringe Aktivität zeigten, wobei die Aktivitäten bei den Nicht- H_1 -Rezeptorsystemen ausgeprägt und gleich waren. 2-Methylhistamin zeigte eine umgekehrte Wirkung, d.h. bei den H_1 -Rezeptorsystemen war die Wirkung ausgeprägt, während bei den Nicht- H_1 -Rezeptorsystemen die Wirkung nur angedeutet vorhanden war. Es wurden in allen Systemen vollständige dosisabhängige Kurven gemessen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den zwei unterschiedlichen Rezeptorsystemen in der maximalen Aktivität. Ferner fanden sich ähnliche Zeitverhältnisse betreffend Beginn und Ende des Effektes in allen Systemen. Dies war nur zu erwarten, wenn unterschiedliche Pharmakonrezeptoren und nicht Unterschiede im Metabolismus, Zugang und der Wirksamkeit vorlagen. Damit wurden die H_2 -Rezeptoren identifiziert. Verschiedene neue Verbindungen, die als Antihistaminika in Betracht kommen sollten, wurden zur Frage der Säuresekreteionshemmung am Magen der narkotisierten Ratte getestet. Um zu vermeiden, daß auch andere, die Magensäuresekretion auf andere Weise als auf Histaminrezeptorblockade hemmende Stoffe isoliert wurden, nahm man zusätzlich isolierte Organsysteme, um fremde Stoffe herauszufiltern. So gelangte BLACK et al. (1972) zu N-Methyl-n(4(5)imidazolyl)butyl, Thiourika = Burimamid.

Benutzt man diesen H_2 -Rezeptorantagonisten allein, so kann man die Histaminreaktion wie Stimulierung der Magensäuresekretion hemmen, was durch einen H_1 -Rezeptorantagonisten nicht geschehen kann. Histaminreaktionen auf den arteriellen Blutdruck der Katze können vollständig blockiert werden, wenn sowohl ein H_1 - als auch ein H_2 -Rezeptorantagonist injiziert werden. Bei alleiniger Gabe eines dieser Antagonisten werden die Rezeptoren nur teilweise blockiert und somit werden die Kreislaufreaktionen der Katze, die durch Histamin hervorgerufen werden, nur teilweise gehemmt.

Auf Grund dieser Untersuchungen und Methodik konnte eine Einteilung der z.Zt. üblichen Antihistaminika in H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten erfolgen (Tab. 2).

Tab. 2 : H₁- und H₂-Rezeptor-Antagonisten

H ₁		H ₂	
Generic name	Handelsname	Generic name	Handelsname
Antazolin	Antistin	burimamide	-
Bamipin	Soventol	metiamide	-
Chlorphenoxamin	Systral	cimethidine	-
Chlorpromazin	Megaphen		
Chlorpyramin	Synpen		
Clemastin	Tavegil		
Dimethindin	Fenistil		
Fluphenazin	Lyogen, Omca		
Mepyramin	Neo-Bridal		
Pecazin	Pacatal		
Promethazin	Atosil		
Triflupromazin	Psyquil		

2. ZIEL DER EIGENEN ARBEIT

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, daß es H_1 - und H_2 -Rezeptoren gibt, für die entsprechende Rezeptorantagonisten entwickelt wurden (BLACK et al., 1972). Allerdings liegen den bisherigen Untersuchungen nur wenige Befunde über die histaminbedingte Änderung verschiedener Kreislaufparameter zu Grunde. Häufig wurden die Histaminwirkungen in vitro an isolierten Organen untersucht (ALCOCK, 1935; GILBERT 1958; MÜLLER, 1932; HUGHES, 1972; Mc NEILL, 1973), zum anderen wurden in vivo verschiedene Kreislaufsysteme auf ihre Histaminreaktion untersucht. Bei diesen Versuchen war meist nur die zugeführte Histaminmenge bekannt, nicht aber der Plasmahistaminspiegel.

Deshalb wurden Bestimmungen des Plasmahistaminspiegels nach exogener Histaminzufuhr bei dieser Arbeit durchgeführt und ferner die dabei an verschiedenen Kreislaufarealen auftretenden Veränderungen registriert und mit dem aktuellen Plasmahistaminspiegel korreliert.

Weiter sollte eine Beantwortung der Frage, ob die Gabe eines H_1 -Rezeptorantagonisten vom Typ Dimethindenmaleat (Fenistil®) einen Einfluß auf verschiedene Kreislaufparameter und auf den Plasmahistaminspiegel hat, erfolgen. Zusätzlich sollte geklärt werden, wie die Gabe eines H_1 -Rezeptorantagonisten (Dimethindenmaleat) den Plasmahistaminspiegel und verschiedene Kreislaufparameter nach exogener Histamingabe beeinflussen.

Für die Untersuchung der Beeinflussung des Plasmahistaminspiegels und verschiedener Kreislaufparameter durch Gabe eines H_2 -Rezeptorantagonisten wurden Burimamid und Metiamid intravenös injiziert.

Ferner wurde der Einfluß von Aminoguanidin auf die Plasmahistaminkonzentration während der Blutentnahme und während der Plasmagewinnung untersucht.

Weiter wurde der Plasmahistaminspiegel und verschiedene Kreislaufparameter nach exogener Histaminzufuhr registriert. Abschließend erfolgte die Untersuchung der Wirkung eines H_1 -Rezeptorantagonisten (Dimethindenmaleat) und eines H_2 -Rezeptorantagonisten (Metiamid) auf die durch Cremophor El hervorgerufene arterielle Hypotension bei Hunden.

Bei unseren Versuchen wurden folgende Kreislaufgrößen gemessen :

Blutdruck in :	Einheit
Aorta abdominalis	mmHg
Arteria pulmonalis	cmH ₂ O
Vena cava inferior	cmH ₂ O
Vena portae	cmH ₂ O

Blutfluß in :	
Arteria mesenterica superior	ml/kg min
Arteria hepatica	ml/kg min

Herzminutenvolumen	ml/kg min
Pulsfrequenz	Schläge/min
Atemfrequenz	Züge/min
Körpertemperatur	°C

Hierzu kamen folgende errechnete Parameter :

peripherer Gesamtwiderstand	$\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg} \cdot \text{min}}$
-----------------------------	--

$$R = \frac{dp}{\text{Fluß/Zeit}}$$

pulmonaler Widerstand	$\frac{\text{cm H}_2\text{O}}{\text{ml/kg min}}$
-----------------------	--

mesenterialer Widerstand	$\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg min}}$
--------------------------	---

(nur der Arteria mesenterica superior)

hepatischer Widerstand (Arteria hepatica)	$\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg min}}$
---	---

Mit Hilfe dieser Kreislaufgrößen wurden Veränderungen in Beziehung zum aktuellen Plasmahistaminspiegel untersucht.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Material

3.1.1. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 23 gesunden Bastardhunden beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 14 - 28 kg durchgeführt.

3.1.2. Verwendete Pharmaka

Pentobarbital (Abbott), Dosierung von 30 - 40 mg/kg intravenös.

Histamindihydrochlorid, puriss. (Fluka)

Aminoguanidinsulfat (Monohydrat) (Schuchardt, München)

Dimethindenmaleat (Fenistil[®], Zyma)

Burimamid und

Metiamid (Smith, Kline, French, Welwyngarden, Engl.)

Zur Bestimmung des Plasmahistaminspiegels :

2-n HClO_4 (Suprapur, Merck)

D_2O , CD_3OD , NaOD, DCl (Merck)

Formaldehyd DAB 7 (35 %, Merck)

S-adenosyl-L-(methyl-¹⁴-C)methionin (58mCi/mmol, Nuclear Chicago)

Histaminmethyltransferase aus Schweineantrum mucosa

0,05 %ige o-Phthaldialdehyd-Lösung

bidestilliertes Wasser.

3.2. Methoden

3.2.1. Operatives Vorgehen, gemessene Parameter und ihre Auswertung (Tab. 3)

Die Körpertemperatur der Versuchstiere betrug im Mittel $F = 36,6^\circ\text{C}$ S.D. Die Tiere hatten bei freiem Zugang zu Wasser 12 Stunden gefastet. Sie wurden ohne Prämedikation mit 30 - 40 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital intravenös narkotisiert und anschließend intubiert. Während des Versuches

Tab. 3 : Gemessene Kreislaufparameter und angewandte Methoden

<u>Parameter</u>	<u>Methode</u>
Plasmahistaminkonz.	Kombinierte Fluorometrie (LORENZ 1972 b)
Blutdruck in : Aorta abdominalis Arteria pulmonalis Vena cava inf. Vena portae	Membrandruckmeßgerät (Statham)
Blutfluß in : Arteria mesenterica superior Arteria hepatica	Elektromagnetischer Flußmeßkopf (Statham)
Herzminutenvolumen	Thermodilutionsmethode (FEGLER 1953, 1954)
Atemfrequenz, Pulsfrequenz	Mittelwerte über 30 sec von den ermittelten Kurven gezählt
Körpertemperatur	Thermistor

lagen die Tiere auf dem Rücken und atmeten spontan Zimmerluft. Sodann erfolgte die Freilegung der beiderseitigen Femoralgefäße : Links wurde je ein PVC-Katheter in die Arteria femoralis bis in Höhe des Zwerchfelles zur Druckmessung in der Aorta abdominalis und einer in die Vena femoralis zur Druckmessung in die Vena cava inferior eingelegt. Rechts wurde ein PVC-Katheter zur Injektion von Pharmaka in die Vena femoralis und zur Blutentnahme ein PVC-Katheter in die Arteria femoralis eingelegt. Die Thermosonde zur Herzminutenvolumenbestimmung wurde zusätzlich von der linken Arteria femoralis bis zum Aortenbogen vorgeführt. Weiter wurde die Vena jugularis externa dextra freipräpariert, durch die ein Swan-Ganz-Flow-Directed Katheter zur Druckmessung in der Arteria pulmonalis eingeschwenkt sowie ein genormter Katheter in den rechten Vorhof gelegt wurde. Nach LÜTHY (1961) wurden in diesen Katheter, der zur Injektion einer Kältelösung in den rechten Vorhof zur HMV-Bestimmung diente, seitliche Öffnungen gebracht, da so kein Strömungsprofil, sondern eine möglichst ideale Durchmischung des Indikators mit dem Blut erfolgte.

Im Anschluß daran erfolgte eine mediane Oberbauchlaparotomie. Nach Unterbindung der Arteria pancreatico-duodenalis wurde die Arteria mesenterica superior und die Arteria hepatica auf eine Länge von ca. 1 cm freipräpariert, damit die Statham-Flußmeßköpfe angelegt werden konnten. Distal von den Flußmeßköpfen wurden Tourniquets zur Nullflußkontrolle durch Gefäßokklusion angelegt. Ferner wurde in eine Vena jejunalis der ersten Jejunumschlinge ein PVC-Katheter in die Vena portae bis zur Leberpforte zur Druckmessung eingelegt. Als Nullpunkt für die Druckmessungen wurde die Leberpforte gewählt, die Druckbestimmung erfolgte endexpiratorisch.

Die Messung der Tiertemperatur erfolgte über einen in den distalen Ösophagus eingelegten Thermistor (Fa. Siemens). Die Dauer der Präparation betrug im Mittel eine Stunde.

Die Meßwerte wurden über einen Verstärker auf einen 6-Kanal-Kompensationsschreiber übertragen.

Die Eichung der Flußmeßköpfe erfolgte in vitro. Hier wurden Gefäße verschiedener Druckmesser, an die die entsprechenden Flußmeßköpfe gelegt wurden, aus einem Reservoir mit heparinisiertem Hundeblut durchströmt. Die so ermittelten Werte wurden im Verhältnis des Flusses zur Zeit auf eine Eichkurve eingetragen.

Die Atem- und Pulsfrequenz wurde als Mittelwert von den gewonnenen Kurven über 30 sec ausgezählt.

3.2.2. Bestimmung des Herzminutenvolumens

Zur Bestimmung des Herzminutenvolumens wurden 10 ml einer 0,9 %igen Kochsalzlösung von Zimmertemperatur in den rechten Vorhof über den in der Vena jugularis liegenden Katheter in möglichst kurzer Zeit (ca. 0,5 sec) injiziert. Die Thermodilutionskurven wurden mit Hilfe der Thermosonde im Aortenbogen gemessen. Bei linearem Verlauf der Auswaschkurven in der halblogarithmischen Aufzeichnung über mindestens eine Dekade, wurde die Kurve im Sinne des monoexponentiellen Auswaschvorganges korrigiert, planimetriert und nach der von FEGLER (1954) angegebenen Formel das Herzminutenvolumen berechnet (Abb. 3).

3.2.3. Plasmagewinnung und Plasmahistaminbestimmung

Zur Plasmahistaminspiegel-Bestimmung wurde die Methode nach LORENZ et al. (1972) verwendet. Dazu wurden 19,5 ml Blut mit einer Polyäthylenspritze, die 2 mg Heparin in 0,5 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung enthielt, aufgezogen. Das mit 2 n-HClO₄ gefällte Plasma wurde bei Temperaturen von minus 14 - 28°C tiefgefroren. Nicht später als 14 Tage nach der Blutentnahme wurde die Histaminbestimmung durchgeführt. Histamin wurde aus dem gesamten Überstand durch Ionenaustauschchromatographie mit Dowex 50 W-x 8 und nachfolgender Lösungstrennung isoliert.

$$HMV = \frac{I (T_T - T_L) \gamma_L \cdot c_L \cdot 60}{FL \cdot k_1 \cdot k_2 \cdot \gamma_B \cdot c_B} \quad \text{L/min}$$

Dabei ist I die Menge der injizierten NaCl-Lösung,
 T_T die Tiertemperatur, T_L die Temperatur der Kochsalz-
lösung,

γ_L, γ_B das spezifische Gewicht der Lösung bzw. des
Blutes,

c_L, c_B die spezifische Wärmekapazität der Lösung bzw.
des Blutes,

FL ist die planimetrierte Fläche in mm,

k_1 Umrechnung von °C in mm-Ausschlag und

k_2 Umrechnung des Papiervorschubes.

Abb. 3 : Formel zur Berechnung des Herzzeitvolumens nach
Injektion der Kältelösung (FEGLER 1953, 1954)

Danach wurde es bei Temperaturen von $21 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ vier Minuten lang mit o-Phthaldialdehyd inkubiert, um ein fluoreszierendes Kondensationsprodukt zu erhalten. Für jede Inkubationsserie wurden zwei Reagenzleerwerte und ein umgekehrter Leerwert beigegeben.

Für die Histaminbestimmung wurden die gleichen Reagenzien, wie von LORENZ et al. (1972 b) beschrieben, benutzt. Die Genauigkeit der Histaminbestimmung wurde durch wöchentlich neue Herstellung der NaOH-Lösung und täglich frischer Ansetzung der 0,05 %igen o-Phthaldialdehyd-Lösung verbessert.

Da jedoch unter diesen Bedingungen das letztere gelegentlich höhere Leerwerte zeigte, wurde dieses Reagenz vor der Histaminbestimmung kontrolliert und notfalls erneut aufgesetzt.

Gewöhnlich erreichten Histaminwerte im Bereich unter 1 ng/ml nur die von LORENZ et al. (1972 b) angegebene Genauigkeit, wenn die Instrumente und Geräte wie Ph-Meter und automatische Wascheinheit sehr sorgfältig behandelt und untersucht wurden, um eine Kontamination mit exogenem Histamin zu vermeiden.

Eine 7-fache Verstärkung der Empfindlichkeit des Spektralfluorimeters Zeiss ZFM 4 C wurde durch den Gebrauch eines HTV R 446 Fotoverstärkers erreicht. Dies ermöglichte, die Schlitzwerte des Fluoreszenzmonochromators herabzusetzen und demnach ein erhöhtes Auflösungsvermögen zu erreichen. Die Eigenfluoreszenz der Leerwerte konnte so zum Verhältnis des Histamin-o-Phthaldialdehyd-Komplexes vermindert werden und damit die Genauigkeit der ermittelten Werte verbessert werden. Die Histaminidentifikation im Hundeplasma wurde sowohl mit analytischen als auch durch die Präparation gewonnenen Proben durchgeführt (LORENZ et al., 1972 b). Sie bestand einmal in der Aufzeichnung des Fluoreszenzspektrums des o-Phthaldialdehyd-Komplexes. Sodann wurde dem Inkubationsgemisch Formaldehyd DAB 7 (35 %, Merck) zugegeben oder es wurde zwei Stunden lang Temperaturen von 21°C und 100°C

(modifiziert nach Håkanson et al., 1972) ausgesetzt. Zum anderen bestand sie in einer Inaktivierung der isolierten Substanzen mittels einer spezifischen Histaminmethyltransferase, die aus Schweineantrum mucosa gewonnen wurde. Hierzu wurden die gleichen Reagenzien wie bei BARTH et al. (1973)⁹ benutzt, nur S-Adenosyl-L(methyl-¹⁴C)methionin (58 mCi/mmol) wurde von Nuclear Chicago bezogen, da dieses Reagenz einen erheblich niedrigeren Leerwert als die Zubereitung von Radio-Chemical-Center, Amersham hat.

Alle benutzten Reagentien wurden auf ihre Kontamination mit Histamin oder anderer mit o-Phthaldialdehyd reagierende Stoffe untersucht und für frei befunden. Falls nicht anders angegeben wurde bidestilliertes Wasser benutzt.

Von einer Histaminfreisetzung wurde nur gesprochen, wenn ein Plasmahistaminspiegel von mehr als 1 ng/ml gemessen wurde. Eine weitere Voraussetzung, von einer Histaminfreisetzung zu sprechen bestand darin, daß eine Eliminationskurve gemessen wurde (LORENZ et al., 1974).

3.2.4. Injektion von Pharmaka und zeitliche Abhängigkeit der Kreislaufparameterbestimmung

Die Experimente wurden 30 Minuten nach der vollständigen Präparation der Tiere und Eichungen der Geräte durchgeführt. Sodann wurde die Histamindosis von 10 µg/kg Körpergewicht Histamindihydrochlorid entsprechend 6 µg/kg Körpergewicht Histaminbase in die Vena cava inferior injiziert. 30 Minuten später erfolgte entweder die Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht Dimethindenmaleat oder 10 mg/kg Körpergewicht Burimamid bzw. Metiamid in die gleiche Vene. 15 Minuten später wurde erneut 6 µg/kg Körpergewicht Histaminbase appliziert. Der Plasmahistaminspiegel und die Kreislauf- und respiratorischen Parameter wurden nach der Histamingabe in einem zeitlichen Abstand von 30 Sekunden nach Injektion gemessen.

Nach Pharmakongabe wurde der PHS bei maximaler Reaktion, die im Mittel 45 bis 60 Sekunden nach der Injektion lag (wenn keine Reaktion auftrat, 60 Sekunden nach der Injektion), ferner 5 und 15 Minuten nach Injektion bestimmt.

Nach Beendigung der Versuche erfolgte eine Sektion der Tiere, um die Lage der verschiedenen Katheter zu kontrollieren.

3.2.5.---Statistik

Da die meisten Werte nicht normal verteilt waren, wurde der Wilcoxon-Test für gebundene Stichproben angewandt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Einfluß von Aminoguanidin auf die Plasmahistaminkonzentration

Ein Hauptproblem der Abschätzbarkeit der Histaminmenge, welche durch einen Histaminliberator freigesetzt wurde, war die Unsicherheit über die Menge Histamin, die während der Präparation von Plasma oder Gesamtblut verloren ging. Vermutlich wird Histamin ebenso im Blutstrom zu einem großen Teil durch den Kontakt mit Diaminoxidase und Histaminmethyltransferase zerstört. Um einen Einblick in diese Probleme zu bekommen, wurde exogenes Histamin den Hunden intravenös verabreicht oder Histamin wurde den Spritzen, die zur Plasmasammlung dienten, zugefügt. Sodann wurde Aminoguanidin, ein starker Inhibitor der Diaminoxidase, den Tieren injiziert oder den Sammelspritzen zugegeben. Der Einfluß von Aminoguanidin wurde in zwei Serien von Tierexperimenten beobachtet;

4.1.1. während der Plasmagewinnung (Tab. 4)

Hier wurde 0,5 mg Aminoguanidin und 1,2 ng reine Histaminbase in 0,5 ml Heparinlösung, die aus 2 mg Heparin (180 IU/mg) und 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung bestand, gelöst. Diese Lösung wurde in einer 20 ml Polyäthylenspritze mit 19,5 ml Blut, welches aus dem rechten Vorhof von sieben narkotisierten, spontan atmenden Hunden über einen Polyäthylenkatheter in der Vena jugularis dextra entnommen war, gemischt. Die Endkonzentration von Aminoguanidin in der 20 ml-Mischung war 2×10^{-4} Mol, die Endkonzentration von Histamin betrug 60 ng/ml. Durch Schütteln wurde dafür gesorgt, daß eine gleichmäßige Verteilung beider Substanzen in dem Blut stattfand. Von jedem Tier wurden zwei Proben entnommen. Zur Kontrolle dienten Mischungen ohne Histamin, Mischungen ohne Aminoguanidin und Mischungen ohne beide Substanzen.

Tab. 4 : Einfluß von Aminoguanidin auf die Plasmahistamin-
konzentration während der Plasmagewinnung

Tier Nr.	Plasmahistaminkonzentration (ng/ml)			
	Spritze ohne Histamin ohne AG	mit AG	Spritze mit Histamin ohne AG	mit AG
1	0.2	0.1	53	49
2	0.2	0.1	51	46
3	0.4	0.6	41	46
4	0.4	0.2	36	43
5	0.5	0.5	50	38
6	0	0	46	49
7	0.9	1.0	49	47
Median	0.4	0.2	49	46
Range	(0-0.9)	(0-1.0)	(36-53)	(38-49)

Werte von 2 Proben von jedem Tier simultan entnommen.

AG = Aminoguanidin (0,5 mg) in 0,5 ml Heparinlösung gelöst.
Histamin (1,2 ng) in derselben Lösung gelöst.

Es konnte festgestellt werden, daß ein Hemmer der DAO, wie das Aminoguanidin, zum einen keinen Einfluß auf die basale Plasmahistaminkonzentration noch auf die Konzentration, die nach der Zugabe von exogenem Histamin zu der Heparinlösung gemessen wurde, hat.

4.1.2. während der Blutentnahme (Tab. 5)

Bei dieser Versuchsserie wurde Aminoguanidin in der gleichen Konzentration wie in der ersten Serie in 0,5 ml Heparinlösung gelöst und in eine Polyäthylenspritze gezogen. Anschließend wurden 6 µg Histaminbase pro kg Körpergewicht zwei Hunden über die Vena cava inferior zugeführt. Sodann wurde über zwei Katheter im rechten Vorhof, welche einmal über die rechte und zum anderen über die linke Vena jugularis liefen, 19,5 ml Blut gleichzeitig durch zwei Untersuchende entnommen. Eine Spritze enthielt nur 0,5 ml Heparinlösung, während die andere zusätzlich zu dem Heparin auch das Aminoguanidin enthielt. Zwei Blutproben wurden kurz vor der Histamininjektion, die anderen 0,5, 5 und 10 Minuten nach der Histamininjektion entnommen. Auch hier zeigte der Plasmahistaminspiegel in Gegenwart von Aminoguanidin keine signifikanten Unterschiede. Es fand also kein Einfluß des Histamin-Katabolismus-Inhibitors sowohl während der Plasmagewinnung als auch während der Blutentnahme statt.

4.2. Exogene Histaminapplikation

4.2.1. Wirkung auf den Plasmahistaminspiegel

Nach Injektion von 6 µg/kg Körpergewicht der Histaminbase in die Vena cava superior wurde die Plasmahistaminkonzentration in vier Kreislaufarealen an drei Hunden gemessen (Abb. 1). Die Ausgangskonzentration wurde vor der Injektion an Hand von zwei Proben ermittelt. Die Plasmahistaminkonzentration wurde in der Bauchaorta, der Vena cava inferior, der Vena portae und der Vena hepatica gemessen. Es zeigte sich, daß

Tab. 5 : Einfluß von Aminoguanidin auf die Plasmahistamin-
konzentration während der Blutentnahme

Zeit nach der Injektion (Min.)	Plasmahistaminkonzentration (ng/ml)			
	Spritze ohne AG		Spritze mit AG	
	Hund 1	Hund 2	Hund 1	Hund 2
0	0.2	0.2	0.1	0.1
0.5	13.5	33.2	12.9	32.0
5	8.1	7.0	9.9	7.4
10	3.0	3.2	2.7	2.0

Die einzelnen Werte stammen von 2 Tieren.

Zur Kontrolle wurden 2 Proben kurz vor der Histamininjektion
(6 µg/kg der Base) genommen.

AG = Aminoguanidin (0,5 mg)

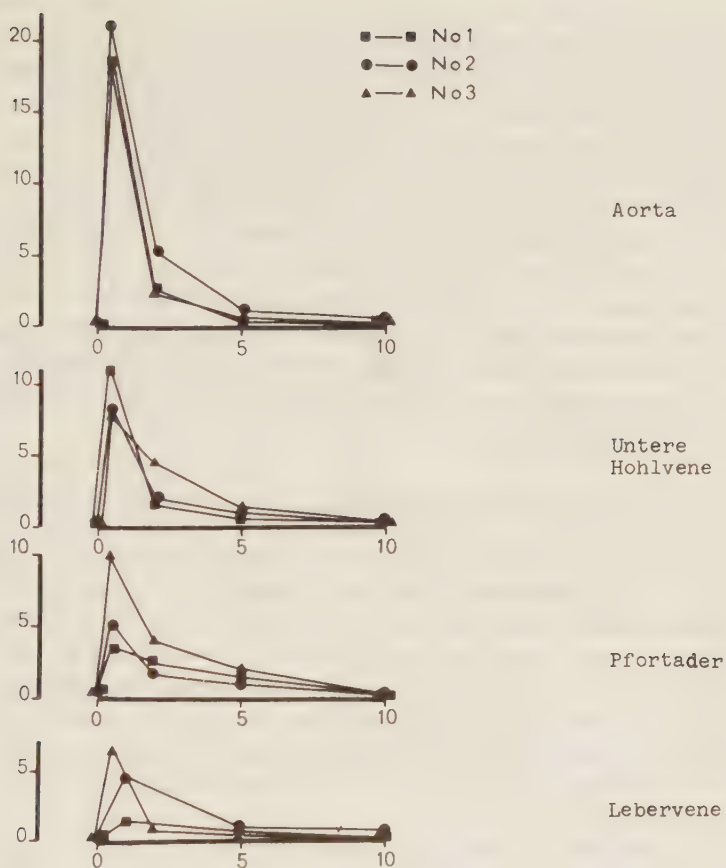


Abb. 1 : Plasmahistaminkonzentration in 4 Kreislaufarealen des Hundes nach i.v. Injektion von exogenem Histamin.

Einzelwerte von 3 Hunden mit Ausnahme der Histaminkonzentration bei 0 Minuten (vor der Injektion von $6 \mu\text{g/kg}$ Histaminbase, die in 2 Proben bestimmt wurden).

30 Sekunden nach der Injektion ein hoher Anstieg des Plasmahistaminspiegels erfolgte, mit einer leichten zeitlichen Verzögerung in der Vena hepatica, in den anderen Kreislaufarealen jedoch simultan. Zweieinhalb Minuten nach der Injektion war der Histaminspiegel auf mehr als die Hälfte abgesunken, und nach fünf Minuten war er nur noch gering erhöht, um nach 10 Minuten wieder auf den Ausgangswert abgesunken zu sein. Bei weiteren Untersuchungen an 23 Hunden, jetzt allerdings nur im Bereich der Bauchorta gemessen (Tab. 6), da hier die Veränderungen am deutlichsten waren, zeigte sich, daß dem Plasmahistaminspiegel von Ausgangswerten bei 0,3 ng/ml dreißig Sekunden nach exogener Histaminzufuhr ein Anstieg auf einen Spiegel von 18,9 ng/ml erfolgte, was einem Zuwachs von 6 300 % entspricht.

4.2.2. Wirkung auf verschiedene Kreislaufparameter (Tab. 7)

Nach exogener Histaminzufuhr von 6 µg/ml Körpergewicht fanden sich bei den gemessenen Kreislaufparametern typische Veränderungen. Nicht signifikant waren die Abfälle im Bereich des Herzminutenvolumens von ca. 19 % und der Pulsfrequenz von 6 %. Es zeigte sich, daß bei dieser Dosierung der exogenen Histaminzufuhr der arterielle Blutdruck um 47 % absank. Es ergab sich eine Verminderung des peripheren Gesamtwiderstandes um 50 %. Ebenso war ein Abfall des zentralen Venendruckes zu beobachten.

Im Bereich des Pulmonalkreislaufes zeigte sich 30 sec nach Injektion des Histamins keine Druckänderung. Die Perfusion des kleinen Kreislaufes wurde dem Herzminutenvolumen gleichgesetzt. So resultierte bei vermindertem Herzminutenvolumen eine Erhöhung des Widerstandes im kleinen Kreislauf um 25 %. Zu beobachten war weiterhin direkt nach der Injektion eine Apnoe von 30 - 45 Sekunden, der eine ausgeprägte Hyperventilation folgte. Die Atemfrequenz war dann um 85 % gestiegen.

Tab. 6 : Wirkung von exogenem Histamin auf die Plasmahistaminkonzentration.

Werte gemessen an 23 Hunden.

6 µg/kg Histaminbase wurden in die Vena cava inferior injiziert, Messung des Plasmahistaminspiegels in der Aorta.

Plasmahistaminkonzentration vor der Histamininjektion (unteres und oberes Quartil)	0,3 (0-0,8) ng/ml
Werte 30 sec nach Histamin- injektion	18,9 (14,3-27,6) ng/ml
Änderung ($\pm$ %)	+ 6300
Signifikanz	$p < 0,01$ (t-Test für Paare)

Tab. 7 : Wirkung von exogenem Histamin auf die Atemfrequenz und verschiedene Kreislaufparameter. Da die meisten Werte keine Normalverteilung zeigten, wurde das Median-Perzentilen-System gewählt. Werte gemessen an 21 - 23 Hunden. 6 µg/kg Histaminbase wurden in die Vena cava inferior injiziert.

Statistische Berechnung : Wilcoxon-Test für gepaarte Daten-
n.s. = nicht signifikant

Parameter		Werte vor Histamin Median(niedere u. höhere Quartile)	Werte nach 30 Sekund.	Änderung (± %)	Signi- fikanz
<u>Systemkreislauf :</u>					
arterieller Blutdruck	(mm Hg)	120(110-145)	63(47-70)	-47%	p<0.01
Herzminuten- volumen	(ml/kg min)	110(82-162)	89(74-150)	-19%	n.s.
Zentralvenöser Druck	(cm H ₂ O)	1.0(0-3.0)	0(-1.0-3.0)	-	p<0.01
Pulsfrequenz	(Schl./m.)	160(130-162)	150(136-176)	- 6%	n.s.
peripherer Gesamt- widerstand	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg min}}$)	1.09(0.82-1.5)	0.55(0.3-0.8)	-50%	p<0.01
<u>Pulmonalkreislauf :</u>					
Druck A. pulmonaris	(cm H ₂ O)	16.0(13.3-18)	16.0(13.0-20.0)	Ø	-
Widerstand Pulmonalkreislauf	($\frac{\text{cm H}_2\text{O}}{\text{ml/kg min}}$)	0.12(0.1-0.18)	0.15(0.1-0.24)	+25%	p<0.05
Atemfrequenz	(Züge/min)	13 (10-26)	24 (16-34)	+85%	p<0.01
<u>Mesenterial- kreislauf</u>					
Pfortaderdruck	(cm H ₂ O)	11.0(9-12)	18.0(15-20)	+64%	p<0.01
Fluß der Art. mesen- terica superior	(ml/kg min)	15.0(8.9-19.7)	7.2 (5.3-15.0)	-52%	p<0.01
Fluß der Arteria hepatica	(ml/kg min)	8.3(4.9-12.6)	6.7 (4.8-9.3)	-19%	p<0.05
Widerstand in der Art. mesenterica superior	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg min}}$)	7.2(5.5-13.2)	4.1 (6.7-14.7)	-43%	p<0.01
Widerstand in der Art. hepatica	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg min}}$)	14.6(8.7-20.8)	8.2 (6.7-14.7)	-44%	p<0.01

Im Bereich des Mesenterialkreislaufes fand sich der für die Spezies typische Pfortaderdruckanstieg nach exogener Histaminzufuhr. Es wurden um 64 % höhere Werte gemessen. Demgegenüber fand sich ein Abfall des Blutflusses der Arteria mesenterica superior um 52 %, der Blutfluß der Arteria hepatica sank um 19 %. Die rechnerisch ermittelten Widerstände im Bereich der Arteria mesenterica superior und der Arteria hepatica zeigten beide eine Erniedrigung um ca. 40 - 50 %.

Zusammenfassend fand sich nach exogener Histaminzufuhr ein Anstieg des Plasmahistaminspiegels, des Pfortaderdruckes, des Lungenstrombahnwiderstandes und der Atemfrequenz. Zu vernachlässigen waren die Veränderungen des Herzminutenvolumens und der Pulsfrequenz. Die übrigen gemessenen Kreislaufparameter sanken ab. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Plasmahistaminspiegel und dem arteriellen Blutdruckabfall ($p < 0,01$), Pfortaderdruckanstieg ($p < 0,01$) und dem Abfall des peripheren Widerstandes ($p < 0,05$).

4.3. Applikation von H_1 -Rezeptorantagonist Dimethindenmaleat (Fenistil^R)

4.3.1. Änderungen des Plasmahistaminspiegels (Tab. 8)

Bei dieser Versuchsgruppe wurde der Plasmahistaminspiegel von 11 Hunden untersucht, indem jeweils direkt vor der Injektion (5 mg/kg Körpergewicht Dimethindenmaleat) und zum Zeitpunkt der maximalen Reaktion Blut aus der Aorta abdominalis entnommen wurde. Bei einem Tier war der Plasmahistaminspiegel nach Gabe des H_1 -Rezeptorantagonisten nicht erhöht. Trotz der nur kleinen Zahl von 11 Tieren, bei denen ein Tier keine Erhöhung des Plasmahistaminspiegels zeigte, ist die deutliche Steigerung des Plasmahistaminspiegels bei 10 Tieren beachtlich. Im Median, bei dem das nichtreagierende Tier unberücksichtigt blieb, fanden sich Ausgangswerte vor der Pharmakoninjektion von 0,8 ng/ml, die bei der Entnahme bei maximaler Reaktion, welche 45 - 60 Sekunden nach der Injektion erfolgte, auf Werte von 8 ng/ml, was einem Anstieg auf das 10-fache entspricht.

Tab. 8 : Plasmahistaminspiegeländerungen nach Injektion eines H_1 -Rezeptorantagonisten Dimethindenmaleat.

Werte gemessen an 11 Hunden.

5 mg/kg Körpergewicht Dimethindenmaleat wurden in die Vena cava inferior injiziert.

Die Werte nach der Injektion wurden bei maximaler Reaktion entnommen.

Reagierende Tiere n = 10

Nicht reagierende Tiere n = 1

Plasmahistaminspiegel

vor der Injektion 0,8(0,4-1,1)ng/ml
(unteres und oberes
Quartil)

0 ng/ml

nach der Injektion 8,0(4,7-26)ng/ml

0,2 ng/ml

4.3.2. Wirkung auf verschiedene Kreislaufparameter (Tab. 9)

Bei dem nicht mit einer Histaminfreisetzung reagierenden Tier, welches keinen Anstieg des Plasmahistaminspiegels zeigte, fand sich ein Abfall des arteriellen Blutdruckes von 140 mm Hg als Ausgangswert auf 41,7 mm Hg nach der Pharmakoninjektion. Der Druck in der Pulmonalarterie stieg um 40 % an. Der histaminspezifische Druckanstieg in der Pfortader blieb aus. Der periphere Gesamtwiderstand und der Widerstand im Bereich der Arteria mesenterica superior sank wie bei den mit einer Histaminfreisetzung reagierenden Tieren ab. Zusätzlich trat bei diesem Tier ebenfalls nach der Injektion eine Apnoe von 30 - 45 Sekunden auf, die dann in eine Hyperventilation überging.

Die mit Histaminliberierung reagierenden Tiere (n = 10) zeigten einen arteriellen Blutdruckabfall, einen Anstieg des Blutdruckes in der Pulmonalarterie, einen Anstieg des Pfortaderdruckes, der für die Histaminfreisetzung bei dem Hund spezifisch ist, ferner sank hier ebenfalls der periphere Gesamtwiderstand und ebenso der Widerstand in der Arteria mesenterica superior ab. Auch hier bei diesen Tieren trat nach der Injektion von Dimethindenmaleat eine Apnoe auf, der anschließend eine ausgeprägte Hyperventilation folgte, die eine Atemfrequenzsteigerung um das 4-fache des Ausgangswertes bedeutete.

4.3.3. Einfluß von Dimethindenmaleat auf die Plasmahistamin- konzentration nach exogener Histaminzufuhr (Tab. 10)

Die Blutentnahme erfolgte 30 sec nach Histamininjektion von 6 µg/kg Körpergewicht. Nach exogener Histaminzufuhr war der Plasmahistaminspiegel um das 58-fache angestiegen. Nach Dimethindenmaleat stieg der Plasmahistaminspiegel um das 12-fache.

Bei Messung des Plasmahistaminspiegels nach Dimethindenmaleat und anschließender Histamininjektion war ein Anstieg um das

Tab. 2: Kreislaufparameter vor und nach Injektion von 5 mg/kg Dimethindennaleat (DM)

Parameter	Reagierende Tiere n=10		Nicht reagierende Tiere n=1	
	Vor DM	Nach DM	Vor DM	Nach DM
arterieller Blutdruck (mm Hg)	117 (108-132)	83 (72-103) ^x	140	41.7
Pulmonalarterienblutdruck (cm H ₂ O)	15.7 (12.3-18)	23.4 (14.7-25.4) ^x	15.6	22
Pfortaderdruck (cm H ₂ O)	10.5 (9-11.5)	14 (13-17) ^x	9.5	9.5
peripherer Gesamtwiderstand ($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg min}}$)	1.31 (1.04-1.52)	0.87 (0.65-1.13) ^x	0.9	0.27
Gefäßwiderstand der Arteria mesenterica superior ($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg min}}$)	12.7 (6.5-13.8)	7.8 (3.5-10.4) ^x	12.4	9.7
Atemfrequenz	13 (11-24)	Apnoe, dann 55 (36-80)	26	Apnoe, dann 64

Median (1. - 3. Quartil)

^x: signifikant im Wilcoxon-Test für gepaarte Daten, $p < 0.01$

Tab. 10: Einfluss von Dimethindemaleat auf die Plasmahistaminkonzentration und auf histamin-induzierte Kreislaufreaktionen

Parameter	vor Dimethindemaleat vor Histamin	nach Histamin	nach Dimethindemaleat vor Histamin	nach Histamin	Änderung d. Hist. effektes	Signi- fikanz
arterielle Plasma- histaminkonzentration (ng/ml)	0.3 (0-0.6)	17.4 (10.6-20.4)	1.2 (0.7-2.1)	15.1 (8.9-18)	-19 %	n.s.
arterieller Blutdruck (mm Hg)	120 (112-145)	67 (59-90)	117 (107-132)	83 (78-103)	-46 %	p < 0,01
peripherer Gesamt- widerstand ($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg min}}$)	1.14 (0.86-1.5)	0.66 (0.6-0.8)	0.96 (0.8-1.3)	0.77 (0.6-1.2)	-40 %	p < 0,01
Pfortaderdruck (cm H ₂ O)	9.5 (9.0-11.5)	19 (15-20)	11 (10-12)	11 (10-11.5)	-100 %	p < 0,01
Blutfluss in der Arteria hepatica (ml/kg min)	8.3 (7.3-13.5)	6.7 (4.5-9.7)	10.9 (4.1-12.7)	10.4 (6.0-12.6)	-81 %	p < 0,05
Gefäßwiderstand in der Arteria mesen- terica superior ($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg min}}$)	10.2 (5.5-13.2)	4.1 (3.7-10.0)	8.9 (4.9-12.2)	7.4 (5.1-10.9)	-75 %	p < 0,02

50-fache zu beobachten. Daraus resultierte eine Erniedrigung des Plasmahistaminspiegels durch den H_1 -Rezeptorantagonisten von 19 %, die nicht signifikant ist. Diese Erniedrigung kommt wahrscheinlich durch eine Pseudoaktivierung der Histaminmethyltransferase zustande (BARTH 1973 b).

4.3.4. Wirkung auf verschiedene Kreislaufparameter nach
exogener Histaminzufuhr vor und nach Gabe von
Dimethindenmaleat (Tab. 10)

Bei den Ergebnissen wird nur auf die signifikanten Änderungen eingegangen. Der an der Bauchaorta gemessene arterielle Blutdruck sank nach Dimethindenmaleatinjektion von einem Ausgangswert vor der Histamininjektion von 117 mm Hg auf den Endwert von 83 mm Hg 30 sec nach der Histamininjektion ab. Dies entspricht einer Herabsetzung der Histaminwirkung durch Dimethindenmaleat von 46 %. Eben solche Relationen wurden im peripheren Gesamtwiderstand gemessen, wo der Histamineffekt um 40 % herabgesetzt wurde.

Die entscheidende Änderung aber zeigte sich im Bereich des Pfortaderdruckes. Hier zeigte die Histamininjektion von 6 µg/kg Körpergewicht nach vorausgegangener Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht Dimethindenmaleat keinen durch Histamin induzierten Pfortaderdruckanstieg. Hier hatte also der H_1 -Rezeptorantagonist eine komplette Blockierung der Histaminwirkung erzielt.

Ferner wurde die histaminbedingte Herabsetzung des Flusses der Arteria hepatica um 81 % vermindert. Ohne den H_1 -Rezeptorantagonisten sank der Fluß nach Histamininjektion von 8,3 ml/kg · min auf 6,7 ml/kg · min. Nach vorheriger Injektion von Dimethindenmaleat sank der Fluß nur noch von 10,9 auf 10,4 ml/kg · min. Ferner wurde der Gefäßwiderstand der Arteria mesenterica superior nicht mehr so stark herabgesetzt.

Tab. 11 : Plasmahistaminspiegel und Kreislaufparameter vor und nach i.v.Gabe von 10 mg/kg Butiramid (BM)
 Median, 1. - 3. Quartil
 N.S.: nicht signifikant, xx : $p < 0,01$ x : $p < 0,02$ (Wilcoxon-Test für gepaarte Daten)
 Signifikanzberechnung zwischen den Reaktionen der reagierenden gegenüber den nicht reagierenden Tieren.

Parameter	Reagierende Tiere (n=5)		Nicht reagierende Tiere (n=5)	
	vor BM	nach BM	vor BM	nach BM
Plasmahistamin-konzentration (ng/ml)	0.8 (0-1.6)	14 (5.4-112)	1.0 (0-1.4)	0.8 (0-1.9) ^{xx}
arterieller Blutdruck (mm Hg)	120 (115-143.3)	68.3 (50-101.7)	116.5 (86-156.8)	80 (58.5-161.5) ^{N.S.}
Pfortaderdruck	12 (9.5-13)	18 (15-44)	11 (7-14.5)	12 (6-16) ^{xx}
Herz-Minuten-Volumen (ml/kg · min)	263 (92.7-300)	166 (91.5-278)	72.2 (56.3-166)	103 (74.4-249.5) ^x
Gefäßwiderstand der Arteria hepatica ($\frac{\text{min Hg}}{\text{ml/kg} \cdot \text{min}}$)	18.9 (7.3-47.9)	8.1 (6.8-42.7)	16.4 (9.7-31.4)	10.4 (9-19.6) ^{N.S.}

Dimethindenmaleat milderte hier die Histaminwirkung um 75 %. Aus dieser Blockierung des Histamineffektes durch den H_1 -Antagonisten ist zu ersehen, daß der Pfortaderdruck, der Blutfluß der Arteria hepatica und der Widerstand der Arteria mesenterica superior wahrscheinlich durch H_1 -Rezeptoren reguliert werden.

4.4. Applikation von H_2 -Rezeptorantagonist Burimamid

4.4.1. Änderungen des Plasmahistaminspiegels (Tab. 11)

Die Plasmahistaminkonzentration wurde an 10 Hunden untersucht. Hierbei stellte sich heraus, daß 5 Tiere nach der Gabe von Burimamid keine erhöhten Plasmahistaminspiegel aufwiesen. Diese Tiere werden im Weiteren als nicht reagierende Tiere bezeichnet. Die 5 mit Histaminfreisetzung reagierenden Tiere zeigten in der Medianen einen Anstieg der Plasmahistaminkonzentration bei maximaler Reaktion nach der Gabe von 10 mg/kg KG intravenös verabreichten Burimamids um das 17,5-fache an.

4.4.2. Wirkung auf verschiedene Kreislaufparameter (Tab. 11)

Bei den nicht reagierenden Tieren fand sich keine signifikante Änderung im Bereich des arteriellen Blutdruckes, im Pfortaderdruck, im Herzminutenvolumen und Gefäßwiderstand der Arteria hepatica.

Signifikante Änderungen zeigten sich dagegen bei den Tieren mit Histaminfreisetzung. Hier war ein Abfall des arteriellen Blutdruckes um mehr als 40 % zu beobachten. Der portale Blutdruck stieg um 50 % an, was für eine Histaminfreisetzung spricht. Das Herzminutenvolumen war um etwa 26 % abgesunken, und der Widerstand der Arteria hepatica war ebenfalls erheblich gesunken.

4.4.3. Einfluß auf die Plasmahistaminkonzentration nach exogener Histaminzufuhr vor und nach Gabe von 10 mg/kg Burimamid (Tab. 12)

Bei diesem Versuch wurde ebenfalls vor der Burimamidgabe, wie bei der Methodik beschrieben 6 µg/kg Histaminbase injiziert. Es erfolgte die Plasmahistaminkonzentrationsbestimmung aus dem der Bauchorta entnommenen Blut. Sodann wurde Burimamid in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. 15 Minuten später erfolgte dann hier ebenfalls die Injektion von 6 µg/kg Histaminbase i.v. Burimamid bewirkte eine Steigerung der Plasmahistaminkonzentration nach exogener Histaminzufuhr um 55 %, vermutlich durch Hemmung der Methyltransferase (BARTH, 1973 b).

4.4.4. Wirkung auf verschiedene Kreislaufparameter auf exogene Histaminzufuhr nach Gabe von 10 mg/kg Burimamid (Tab.12)

Hier werden ebenfalls nur die signifikanten Werte besprochen. Im Bereich des arteriellen Blutdruckes zeigte sich eine Änderung des Histamineffektes durch Burimamid. Der Histamin-effekt war um 10 % geringer als vor der Burimamidgabe. Auffallend ist, daß der Pfortaderdruck nach Gabe von Burimamid und anschließender Zufuhr von exogenem Histamin um 29 % höher liegt als bei alleiniger Histamingabe. Dies ist als Folge des hohen Plasmahistaminspiegels anzusehen, da die Blockierung des Histaminabbaus durch Burimamid den Histaminspiegel stärker erhöht. Eine komplette Blockierung des Histamineffektes durch Burimamid liegt bei dem Gefäßwiderstand im Bereich der Arteria hepatica vor. Hier kommt es zu keinem Abfall des Gefäßwiderstandes mehr.

Tab. 12: Einfluss von Burimamid auf die Plasmahistaminkonzentration und auf die durch Histamin induzierte Kreislaufreaktionen

Parameter	Vor Burimamid		Nach Burimamid		Änderungen d. Histamin- effektes	Signi- fikanz
	vor Histamin	nach Histamin	vor Histamin	nach Histamin		
arterielle Plasma- histamin- konzentration	0.3 (0-0.4)	21.4 (17-27.2)	2.2 (0.3-2.7)	35 (27-55)	+ 55 %	p < 0.01
arterieller Blutdruck	118 (110-133)	58 (47-64)	113 (97-131.6)	61 (16-26)	- 10 %	p < 0.01
Flortaderdruck	12 (11-13)	17 (16-20)	11 (10-12.5)	19 (16-26)	+ 29 %	p < 0.01
Gefäßwiderstand der Arteria hepatica	15 (10.2-20)	7.5 (6.8-13.2)	11.7 (8.9-17.9)	13.3 (9.7-16.1)	- 100 %	p < 0.05

Die Zeit nach Histamininjektion (6 µg/kg Körpergewicht Histaminbase) betrug 30 sec.
Median (1. - 3. Quartil) von 11 bis 12unden.
Es wurde der Wilcoxon-Test für gepaarte Daten zur statistischen Sicherung der Unterschiede der Histaminwirkung mit und ohne Antihistamika verwendet.
Alle anderen Parameter waren bei dem benutzten Antihistamatikum nicht signifikant geändert.

4.5. Einfluß eines H_1 -Rezeptorantagonisten und eines H_2 -Rezeptorantagonisten auf die arterielle Hypotension bei Hunden, hervorgerufen durch Cremophor El.

4.5.1. Cremophor El und Dimethindenmaleat (Fenistil[®]) (Tab. 13)

Jeder der zwei Experimentserien wurden 20 Tiere aufgrund der Randomisierung zugeteilt. Bei diesen Versuchen wurde der systolische Blutdruck gemessen. Der Ausgangswert betrug 144 ± 21 mmHg. Nach der Gabe von Cremophor El in einer Menge von 0,2 ml/kg Körpergewicht sank der systolische Druck um 87 ± 23 mmHg ab. Nach der Normalisierung der Kreislaufverhältnisse betrug der initiale systolische Blutdruck 139 ± 29 mmHg. Jetzt erhielten die Tiere 0,2 ml/kg Körpergewicht Cremophor El und zusätzlich 10 mg/kg Körpergewicht Dimethindenmaleat intravenös injiziert. Jetzt wurde nur noch ein Abfall von 15 ± 14 mmHg registriert.

Dimethindenmaleat, ein H_1 -Rezeptorantagonist, blockiert teilweise den Blutdruckabfall, der bei endogen durch Cremophor El freigesetztem Histamin resultiert. Ohne den H_1 -Rezeptorantagonisten betrug der Blutdruckabfall etwa sechsmal soviel.

4.5.2. Cremophor El und Metiamid (Tab. 13)

Der initiale systolische Blutdruck betrug vor der alleinigen Gabe von Cremophor El in einer Menge von 0,2 ml/kg Körpergewicht 159 ± 24 mmHg. Nach der Injektion war ein Abfall des systolischen Blutdruckes um 106 ± 26 mmHg-Werte zu beobachten. Nachdem der Ausgangsblutdruck wieder Werte von 160 ± 27 mmHg erreicht hatte, wurde den Tieren 0,2 ml/kg Körpergewicht Cremophor El und 5 mg/kg Körpergewicht Metiamid simultan intravenös verabreicht. Jetzt war nur noch ein Abfall des systolischen Blutdruckes um Werte von 63 ± 54 mmHg zu beobachten. Insgesamt gesehen ist der H_2 -Rezeptorantagonisteneffekt auf den arteriellen Blutdruck wesentlich geringe als der des H_1 -Rezeptorantagonisten.

Tab. 13 : Einfluß eines H_1 -Rezeptorantagonisten (Dimethpyridin) und eines H_2 -Rezeptorantagonisten (Metiamid) auf die arterielle Hypotension, hervorgerufen durch Cremophor E1 bei Hunden.

Vorgehen	Initialer systolischer Blutdruck mm Hg	Abfall des systolischen Blutdrucks mm Hg	Statistische Signifikanz
1. Cremophor E1 (0,2 ml/kg) Cremophor E1 + Dimethpyridin meleate (10 mg/kg)	144 $\pm$ 21 139 $\pm$ 29	87 $\pm$ 23 15 $\pm$ 14	 $p < 0.001$
2. Cremophor E1 Cremophor E1 + Metiamide (5 mg/kg)	159 $\pm$ 24 160 $\pm$ 27	106 $\pm$ 26 63 $\pm$ 54	 $p < 0.05$

Alle Substanzen werden i.v. zugeführt. In jeder der 2 Serien werden nach randomisieren 20 Tiere benutzt.

5. DISKUSSION

5.1. Zuverlässigkeit der Histaminbestimmung

Die Histaminfreisetzung bei Mensch und bei Laboratoriumstieren kann durch unterschiedliche in vivo und in vitro - Methoden bestimmt werden. Hauptsächlich werden folgende Parameter gemessen :

1. Anstieg der Konzentration und der Freisetzung von Histamin in verschiedenen Körperflüssigkeiten, speziell in Blut und Urin,
2. Abfall der Histaminkonzentration in Geweben,
3. das Auftauchen von Histamin in Durchströmungsflüssigkeiten von isolierten Organen oder in den Überständen von zentrifugierten Zellsuspensionen,
4. weiterhin werden indirekte Methoden benutzt, indem die pharmakodynamischen Effekte von endogenem, freigesetztem Histamin sowohl in vivo als auch in vitro und bei der Blockierung dieser Reaktionen mit Hilfe von spezifischen H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten gezeigt werden.

Alle diese Methoden besitzen unterschiedliche Indikationen einschließlich der Probleme der Messung, und sie zeigten eine große Streuung der Kriterien der Zuverlässigkeit, Empfindlichkeit, Spezifität, Präzision, Genauigkeit und Übereinstimmung. Jedoch scheint zur gegenwärtigen Zeit die Bestimmung von Histaminauswaschkurven im Plasma, die nach Applikation eines Pharmakons oder nach irgend einer anderen medizinischen Behandlung folgen, die Methode der Wahl zu sein, um beides, die Kinetik und die klinische oder pathophysiologische Signifikanz der Histaminfreisetzung im gesamten tierischen oder menschlichen Subjekt zu studieren. Die Empfindlichkeit der hier angewandten Technik ist sehr hoch. In einigen Fällen, wo die Histaminfreisetzung nicht durch einen Histaminwert im Gesamtblut demonstriert werden konnte, war die Plasmahistaminbestimmung erfolgreich. Die Empfindlichkeit dieser Methode war

hoch genug, um erhöhte Plasmahistaminspiegel mit biologischen Effekten, die durch sehr geringe Histamindosen hervorgerufen wurden, wie die Magensäuresekretion, nachzuweisen. Für eine genügende Spezifität dieser Technik der Histaminfreisetzungsbestimmung wurde genügend gesorgt, indem einige Bedingungen gestellt wurden :

1. Es mußte getestet werden, daß nach Applikation eines Pharmakons ganz speziell das Histamin bestimmt wurde und daß keine Metaboliten des Pharmakons entstanden, welche mit den Histaminwerten interferieren würden.
2. Das Pharmakon mußte frei von Verunreinigungen sein, ebenso wie alle Teile der Ausrüstung frei von Histaminspuren sein mußten.
3. Nebeneffekte eines Pharmakons auf den Histaminkatabolismus, auf den Histaminanstieg oder auf die Histaminrezeptoren mußten abgeschätzt werden, da sie beträchtlich die Feststellung der Histaminmenge, welche von Organen oder von einzelnen Histamin enthaltenden Zellen freigesetzt wurden, beeinflussen können.

Die Präzision der Histaminbestimmung im Plasma ist hoch genug, um eine statistische Qualitätskontrolle der Methode zu erlauben. Der Variationskoeffizient betrug 10 % von Tag zu Tag im Durchschnitt und in der Qualitätskontrolle. Diese Präzision stieg zusätzlich beträchtlich an, da erst dann von einer Histaminfreisetzung gesprochen wurde, wenn dabei entsprechende Histaminauswaschkurven entstanden. Da die Werte nur eines einzigen Falles einer Histaminfreisetzung auf mehreren Plasmahistaminbestimmungen beruhten, wurde der Fehler, der durch nur eine einzige Histaminbestimmung entstehen würde, vermindert.

Die Genauigkeit all dieser Methoden für die Histaminfreisetzungsbestimmung ist sehr schwierig abzuschätzen, da ein Teil des Untersuchungssystems nicht aus chemischen Substanzen von relativ einfacher chemischer Struktur, sondern aus biologisch reagierenden Zellen, einzelnen Organ- oder dem gesamten

System besteht. Mit der Hilfe der statistischen Qualitätskontrolle konnten Tendenzen beobachtet werden, wie Bestimmungen für ungepaarte Daten der Histaminwerte. Eine zusätzliche Hilfe war die gleichzeitige Bestimmung von biologischen Parametern wie Magensäuresekretion, Herzfrequenz, Blutdruckübereinstimmungen usw., um eine ungepaarte Genauigkeit der Methode aufzudecken. Wenn der Plasmahistaminanstieg mit den Änderungen von biologischen Parametern korreliert werden kann, sind die Werte der Histamineliminationskurven im Plasma ein Test der Wahl, um die Kinetik der Histaminfreisetzung im gesamten tier- und im menschlichen Subjekt zu messen.

Es gibt jedoch ein Beispiel, wo zur Zeit nicht entschieden werden kann, ob die Plasmahistaminkonzentration oder der Gesamtbluthistaminspiegel genauer die Kinetik der Histaminfreisetzung im gesamten Tier widerspiegelt.

Im Fall der Histaminfreisetzung in Hunden bei Cremophor El wurde der Plasmahistaminspiegel für nur 15 Minuten beobachtet, wobei jedoch die arterielle Hypotension und die Histamin-erhöhung in dem Gesamtblutspiegel für mindestens eine weitere Stunde noch andauerten.

Die Bestimmung von Histaminauswaschkurven im Plasma besitzt einen großen Wert unter klinischen und pathophysiologischen Bedingungen. Der Histaminkonzentrationsgipfel könnte mit Hilfe dieser Methode beobachtet werden, welches zum Beispiel einen Zusammenbruch des Kreislaufsystems oder zu einem Herzstillstand führen könnte. Zusätzlich könnte die Zeit gemessen werden, während welcher der Plasmahistaminspiegel als Folge einer Pharmaconzufuhr oder einer Operation ansteigt.

5.2. Kinetik

Unter der Vorstellung, daß aktuelle arterielle Plasmahistaminspiegel auch für die aktuellen Kreislaufveränderungen simultan verantwortlich sei, haben wir versucht, Veränderungen im Plasmahistaminspiegel mit simultanen Veränderungen einzelner Kreislaufparameter zu korrelieren.

Die Kreislaufreaktionen nach Histamininjektion sind nicht nur durch eine direkte Wirkung auf H_1 - und H_2 -Rezeptoren, sondern auch indirekt durch sympathomimetische Regulationsmechanismen und Liberierung vasoaktiver Substanzen, besonders Katecholaminen zu erklären. Neben Tierspezies und Herkunftsort des Gefäßes und Beeinflussung durch die lokale Konzentration anderer vasoaktiver Substanzen ist auch die Höhe des lokalen Histaminspiegels für Art und Ausmaß der Reaktionen am Gefäß verantwortlich.

Ferner entstand die Schwierigkeit, eine Korrelation der Plasmahistaminspiegel mit allen nach einem Anstieg des Histaminspiegels veränderten Kreislaufparametern herzustellen. Die Zeit bis zum Maximum der Reaktion der Kreislaufareale war unterschiedlich, so daß bei später auftretender Maximalreaktion eines Parameters ein Vergleich des aktuellen Plasmahistaminspiegels mit der zum Abnahmezeitpunkt bestimmten Größe des Kreislaufparameters keine verwertbaren Resultate ergab. Deshalb wurde die Bestimmung der Kreislaufparameter und des Plasmahistaminspiegels bei veränderten Kreislaufparametern zur Zeit der höchsten arteriellen Hypotension - entsprechend der maximalen Pfortaderhypertension im Falle eines Pfortaderdruckanstieges - durchgeführt. Bei der Injektion von Histamin trat diese meist nach 30 sec auf, nach Gabe der Histaminantagonisten nach 45 - 60 sec. (Abb. 2).

Weitere Bestimmungen wurden in Abständen von 5 und 10 Minuten durchgeführt, um die Normalisierung der Kreislaufparameter und des Histaminspiegels zu dokumentieren.

30 sec

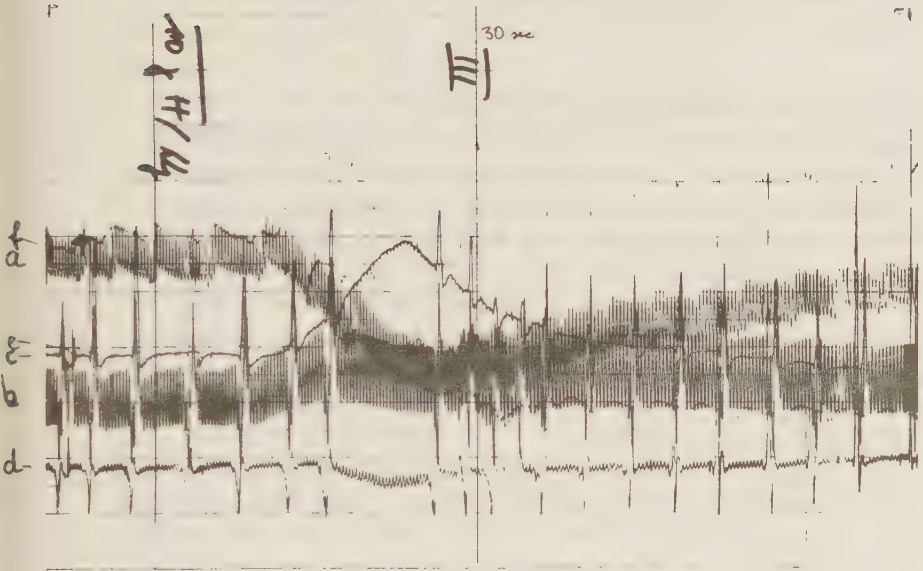


Abb. 2 : Kinetik verschiedener Kreislaufparameter nach Gabe von 10g/kg Histamindihydrochlorid in die V. cava inferior. Versuchstier: Hund. Vorschub von ^{links}rechts nach ^{rechts}links.

a = arterieller Druck

b = Pulmonalisdruk

c = Pfortaderdruck

d = zentraler Venendruck (V.cava inferior,
Höhe Lebervene)

e = Fluß A. mesenterica

f = Fluß A. hepatica

Eine unterschiedliche Kreislaufbeeinflussung durch in der Zwischenzeit liberierte vasoaktive Substanzen kann nicht ausgeschlossen werden.

5.3. Zuverlässigkeit der HMV-Bestimmung

Insbesondere die Herzminutenvolumenbestimmungen bereiteten Schwierigkeiten. Zur Auswahl standen hier die Farbindikator-methode, das Fick'sche Prinzip mit der Sauerstoffaufnahmebestimmung, elektromagnetische Flußmessung und die Thermo-dilution-Methode, bei der eine Kältelösung als Indikator dient. Einige Untersucher (COLEBATCH, 1970; FEELEY, 1963; RUDOLPH, 1959) wendeten bei HMV-Bestimmungen nach Histamininjektion die Dye-dilution Methode an. Wegen des dabei möglichen histaminbedingten Plasmaabstromes in den Extravasalraum (DIANA, 1972; PIETRA, 1971) ist jedoch ein Indikatorverlust und damit eine flußunabhängige Veränderung der Indikator-Auswaschkurve möglich, ferner können hier die HMV-Bestimmungen nicht in kurzen Zeitabständen wiederholt werden, da eine Indikator-Rezirkulation stattfindet. Bei der Anwendung des Fick'schen Prinzips (EPPINGER, 1928; WEISS, 1932) ist eine Beeinflussung durch histaminbedingte Veränderungen des Bronchial- und Pulmonalsystems (FÜHNER, 1913) nicht ausgeschlossen, ferner ist hier auch eine schnelle Wiederholung der HMV-Bestimmung nicht möglich, da eine Meßzeit im steady-state von einer Minute benötigt wird. Die Anwendung der elektromagnetischen Flußmessung (PIETRA, 1971) fordert mehrere Voraussetzungen :

1. die Thorakotomie, die eine wesentliche Ausdehnung des operativen Eingriffes bedeuten würde,
2. die Präparation der Aortenwurzel, um den Flußmeßkopf anzubringen, wobei hier auch die Möglichkeit der Nullflußkontrolle fehlen würde und
3. bestände hier die Notwendigkeit der Überdruckbeatmung.

Aus diesen Gründen wurde trotz bekannter Einwände (MEISSNER et al., 1972) die Thermodilutionsmethode nach LOCHNER (1961) und FEGLER (1953) verwendet. Grundvoraussetzung für die Anwendung dieser Methode ist ein monoexponentieller Verlauf der Auswaschkurven (Abb. 3). Dafür mußten folgende Voraussetzungen erfüllt sein :

1. Konstanter Fluß : Innerhalb einer Clearance durfte sich der Fluß nicht ändern. FEGLER : Gabe von Adrenalin "makes determination uncertain". Eine Veränderung des HMV im Verlauf der Auswaschkurve ist meist am nichtlinearen Ablauf der halblogarithmisch aufgetragenen Kurve zu erkennen.
2. Kein Indikatorverlust und keine Zufuhr : Hier herrschte die größte Unstimmigkeit. FEGLER beschrieb keine nennenswerte Beeinflussung, während MEISNER (1972) einen um 30 % zu niederen Wert erhielt. KLUSSMANN (1959) zeigte, daß das Einatmen von minus 1°C kalter Luft keine Veränderung von gleichzeitig aufgenommenen Thermodilutionskurven bewirkte.
3. Ideale Durchmischung, kein Strömungsprofil : LOCHNER (1961) wies Laufzeitunterschiede in der Arteria pulmonalis und damit eine ungenügende Durchmischung des Indikators nach. LÜTHY (1961) empfahl zur besseren Durchmischung einen Katheter mit seitlichen Öffnungen, wie er auch bei diesen Versuchen benutzt wurde.
4. Keine Rezirkulation : Nach GOODYEAR (1959) beträgt die Rezirkulation $1/15 - 1/19$ der Amplitude, nach LÜTHY (1961) unter ein zwanzigstel. Dieser Rezirkulationseffekt war bei den zeitlichen Abständen der HMV-Bestimmungen dieser Studie nicht mehr zu beobachten.
5. Eingangsfunktion : Nach MEISNER (1972) entstehen Störungen in der Eingangsfunktion durch Indikatorverlust, nach LOCHNER (1961) auch durch ein Strömungsprofil und Laufzeitunterschiede. Deshalb wurden Verbesserungen gesucht,

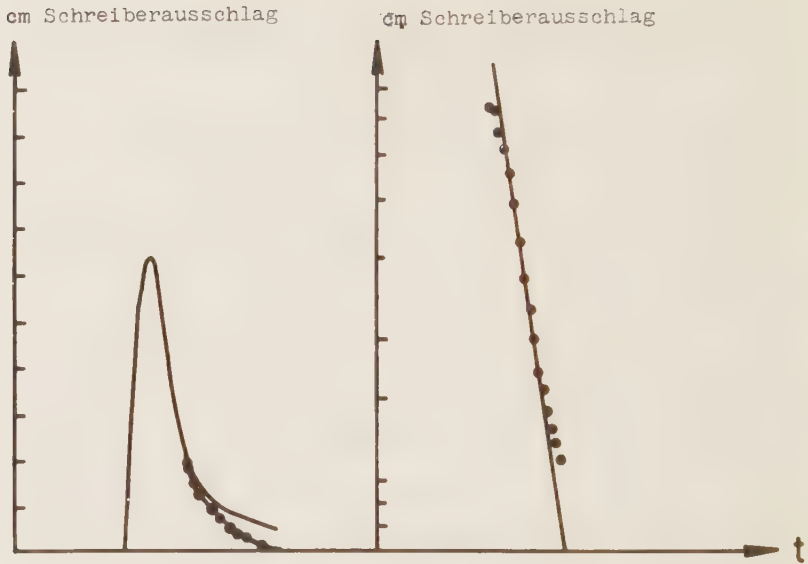


Abb. 3 : Zur Berechnung des Herzminutenvolumens aus Kälte-Auswaschkurven nach FEGLER (1953, 1954).

li. durchgezogen : Originale Auswaschkurve,

re. : Originalauswaschkurve vom Maximum ab halb-logarithmisch aufgetragen.

li. gepunktet : aus der "linearisierten" halb-logarithmischen Auftragung (re.: durchgezogene Linie) korrigierte Auswaschkurve, deren Fläche in die Formel Abb. 2 eingesetzt wird.

Ordinate : cm Schreiberausschlag

wie von LÜTHY (1961) ein Katheter mit seitlichen Öffnungen zur besseren Bolusverteilung des Indikators über den Gefäßquerschnitt.

6. Bekannte Temperatur an der Katheterspitze : Die Mischtemperatur ist abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit (Stoßinjektion), Kathetermaterial, -länge, -durchmesser und Form der Katheterspitze.
7. Kein Effekt der Kälte auf den Organismus : FEGLER (1954) beobachtete einen 3 %igen Pulsabfall und kurzfristigen Blutdruckanstieg bei Injektion von raumwarmer Ringerlösung.
8. Kein Effekt des injizierten Volumens auf den Organismus : FEGLER (1954) wies darauf hin, daß bei 10 HMV-Bestimmungen mit einer Injektionsmenge von 10 ml, die eine Gesamtmenge von 100 ml darstellen, eventuell der Hämatokrit berücksichtigt werden muß, da eine Verdünnung vorliegt. Dies mußte in diesem Fall nicht berücksichtigt werden, da einmal die Tiere entsprechend groß gewählt wurden, und zum anderen wurde das Volumen durch die Entnahme einer adäquaten Menge Blutes zur Plasmahistaminspiegelbestimmung aufrechterhalten.
9. Vergleich mit anderen Methoden : FEGLER (1954) fand eine gute Korrelation zwischen Dye- und Thermodilution ebenso wie KLUSSMANN (1959) sowie LÜTHY (1961) zwischen Fick- und Thermodilutionsmethode.

Es wurde trotz aller Einwände die Thermodilutionsmethode zur Bestimmung des Herzminutenvolumens, die auch Eingang in die Klinik gefunden hat (GANZ et al., 1964; SCHORER, 1967) gewählt, da sie den geringsten Aufwand benötigte und den übrigen Methoden bei Beachtung einiger grundlegenden methodischen Voraussetzungen in keiner Weise nachstand.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Nach intravenöser Verabreichung von 6 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht Histaminbase wurden am narkotisierten Hund Plasmahistaminspiegel und simultane Kreislaufveränderungen bis 15 Minuten nach Histamingabe bestimmt. Die Wirkungen des exogen zugeführten Histamins auf das Kreislaufsystem des Hundes beruhten auf dem aktuellen Plasmahistaminspiegel.

Die histamininduzierte Hypotension wurde durch eine periphere Widerstandsverminderung, einschließlich einer Vasodilatation des Stromgebietes der Arteria hepatica und der Arteria mesenterica hervorgerufen.

Eine Korrelation der veränderten Plasmahistaminspiegel mit den veränderten Kreislaufparametern war für den arteriellen und den portalen Blutdruck sowie für den peripheren systemischen Widerstand möglich.

Einzelne Kreislaufeffekte wurden durch H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten blockiert.

Nach Gabe von 5 mg pro kg Körpergewicht intravenös verabreichtem Dimethindenmaleat (Fenistil[®]) einem H_1 -Rezeptorantagonisten, fand sich eine vollständige Blockierung der Wirkung des Histamins auf den portalen Druck, den Fluß in der Arteria hepatica und den Gefäßwiderstand in der Arteria mesenterica superior.

Nach Gabe eines Antihistaminicums vom Typ eines H_2 -Rezeptorantagonisten Burimamid bei einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht, intravenös verabreicht, war hier eine Blockierung des Histamineffektes auf den Gefäßwiderstand der Arteria hepatica zu sehen.

Teilweise blockiert wurde von beiden Histamin-Rezeptorantagonisten der arterielle Blutdruck.

So zeigte sich, daß liberiertes Histamin im Bereich der Pfortader in seiner Wirkung nur durch einen H_1 -Rezeptorantagonisten gehemmt werden kann. Es handelt sich also bei dem Pfortaderdruckanstieg um einen reinen H_1 -Rezeptoreffekt,

während bei unseren Kreislaufversuchen auch gezeigt werden konnte, daß der arterielle Blutdruck von beiden Rezeptoren beeinflußt wird.

Nach Injektion eines Antihistaminicums können sich viele Kreislaufparameter ändern. Diese Wirkungen können zum einen durch das Antihistaminicum selbst oder zum anderen durch liberiertes Histamin bedingt sein.

Einige Histaminwirkungen, welche nach Zugabe von exogenem Histamin durch das Antihistaminicum blockiert werden, werden nicht beeinflußt, wenn das Histamin durch den Rezeptorantagonisten selbst freigesetzt wurde.

7. LITERATUR

- AUSTEN, F.; E. BECKER :
Biochemistry of the acute allergic reactions.
Blackwell scientific Publications Oxford and
Edinburgh (1968)
- ALCOCK, P.; J. BERRY; I. de BURGH DALY :
The Action of drugs on the pulmonary circulation.
Quart. J. Exp. Physiol. 25, 369 - 391 (1935)
- ASH, A.S.F.; H.O. SCHILD :
Receptors mediating some actions of histamine.
Br.J. Pharmac. Chemoth. 27, 427 (1966)
- BARTH, H.; W. LORENZ; I. NIEMEYER :
Inhibition and Activation of histamine methyltransferase
by methylated histamines.
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 354, 1021 - 1026 (1973 a)
- BARTH, H.; I. NIEMEYER; W. LORENZ :
Similar actions of methylated histamines and histamine
receptor antagonists on gastric histamine methyltrans-
ferase.
Agents and Actions 3, 138 - 147 (1973 b)
- BLACK, J.W.; W. DUNCAN; G. DURANT; C. GANELLIN; M. PARSONS :
Definitions and antagonism of histamine H₂ receptors.
Nature 236, 385 (1972)
- BOVET, D.; A.M. STAUB :
Action protectrice des éthers phe'no'liques au coeurs
de l'intoxication histaminique.
C.R. Soc.Biol. (Paris) 124, 547 (1937)
- COLEBATCH, H. :
Adrenergic mechanism in the effects of histamine
in the pulmonary circulation of the cat.
Circ. Res. 24, 379 - 396 (1970)
- DALE, H. :
Histamine shock.
J. Physiol. (Lond) 52, 355 (1919)
- DIANA, J.; S. LONG; H. YAO :
Effect of histamine on equivalent pore radius in
capillaries of isolated dog hindlimb.
Microvascular Research 4, 413 - 437 (1972)

- EPPINGER, H.; A. SCHÜRMEYER :
Über den Kollaps und analoge Zustände.
Kli. Wo. 7, 777 - 792 (1928)
- EYRE, P. :
The pharmacology of sheep tracheobronchial muscle :
a relaxant effect of histamine on the isolated bronchi.
Br. J.Pharmacol. 36, 409 (1969)
- FEELEY, J.; T. LEE; W. MILNOR :
Active and passive components of pulmonary vascular
response to vasoactive drugs in the dog.
Amer. J. Physiol. 205, 1193 - 1199 (1963), R. 139
- FEGLER, G. :
A thermocouple method of determination of heart
output in anaesthetized dogs.
Int. physiol. Kong. 19, 341 - 343 (1953)
- FEGLER, G. :
Measurement of cardiac output in anaesthetized
animals by a thermodilution method.
Quart.J.exp. Physiol. 39, 153 - 164 (1954)
- FELDBERG, W.; E. SCHILF; H. ZERNIK :
Das Verhalten des Pfortaderdruckes nach Injektion von
Histamin und Pepton in den Kreislauf des Hundes.
Pflügers Arch. 220, 738 - 759 (1928)
- FÜHNER, H.; E.H. STARLING :
Experiments in the pulmonary circulation.
J. Physiol. 46, 286 (1913)
zit. in Müller, E.A. 441
- GANZ, V.; A. HLAVOVA; A. FRONEK; J. LINHART ; I. PREROVSKY :
Measurement of blood flow in the femoral artery in
man at rest and during exercise by local thermo-
dilution.
Circulation Res. 30, 86 - 89 (1964)
- GILBERT, R.; L. HINSHAW; H. KUIDA; M. VISSCHER :
Effect of histamine, 5-hydroxytryptamine and
epinephrine on pulmonary hemodynamics with particular
reference to arterial and venous segment resistances.
Amer. J. Physiol. 194, 165 - 170 (1958)
- GOODYEAR, A.V.N.; H. ANDREW; W.F. ECKHARDT; R.H. OSTBERG :
Thermal dilution curves in the intact animal.
Circulation Res. 8, 432 - 441 (1959)
- GUNN, J.A. :
The action of histamine on the heart and coronary vessels.
J. Pharm. exp. Ther. 29, 325 (1926)

- HÅKANSON, R.; A.-L. RÖNNBERG; K. SJÖLUND :
Fluorometric determination of Histamine with OPT :
optimum reaction conditions and Tests of Identity.
Anal. Biochem. 47, 356 - 370 (1972)
- HUGHES, M.; J. CORET :
On specificity of histamine receptors in the heart.
Amer. J. Physiol. 223, 1257 - 1262 (1972)
- KLUSSMANN, F.W.; W. KOENIG; A. LÜTCKE :
Über die "thermo-dilution"-Methode zur Bestimmung
des Herzzeitvolumens am narkotisierten und unnarkoti-
sierten Hund.
Pflügers Arch. ges. Phys. 269, 392 - 403 (1959)
- LEE, J.S. :
Microscopic observations on the action of histamine
on small blood vessels.
Amer. J. Physiol. 190, 503 - 506 (1957)
- LOCHNER, W. :
Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Verdünnungs-
und Injektionsmethoden.
Kreislaufmessungen, 3. Freiburger Coll. Hrsg. H. Kraus
181 - 198 (1961) Banaschewski-Verlag München.
- LORENZ, W.; A. DOENICKE; S. HALBACH; I. KRUMEY; E. WERLE :
Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei Narkosen
mit Propanidid (Epontol^R).
Klin. Wschr. 47, 154 - 157 (1969)
- LORENZ, W.; A. DOENICKE; R. MEYER; H.-J. REIMANN; J. KUSCHE;
H. BARTH; H. GEESING; M. HUTZEL and B. WEISSENBACHER :
An improved method for the determination of histamine
release in man : Its application in studies with
propanidid and thiopentone.
Eur. J. Pharmac. 19, 180 - 190 (1972 a)
- LORENZ, W.; H.-J. REIMANN; H. BARTH; J. KUSCHE; R. MEYER;
A. DOENICKE; M. HUTZEL :
A sensitive and specific method for the determination of
histamine in human whole blood and plasma.
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 353, 911 - 920 (1972 b)
- LORENZ, W.; A. DOENICKE; H.-J. REIMANN; M. THERMANN; R. TAUBER;
A. SCHMAL; P. DORMANN; H. HENSEL; H. HAMELMANN, E. WERLE :
Plasma histamine determination in man and dog following
the infusion of plasma substitutes : Models for histamine
release under pathophysiological conditions.
Agents and Actions 3, 183 - 184 (1973)

- LORENZ, W.; H. BARTH; A. SCHMAL; I. NIEMEYER; P. DORMANN :
O-Phthaldialdehyd reactive substances in dog's plasma
and Gelatin (Haemaccel^R) complicating the determination
of histamine.
Agents and Actions 4, 206 - 208 (1974)
- LORENZ, W. :
Histamine release in man.
Agents and Actions 5/5, 402 (1975)
- LÜTHY, E. :
Herzminutenvolumenbestimmung mit Hilfe von Thermistoren.
Kreislaufmessungen, 3. Freiburger Coll.Hrsgb. H. Kraus
199 - 211 (1961) Banaschewski-Verlag München
- MAUTNER, H.; E. PICK :
Über die durch "Schockgifte" erzeugten Zirkulations-
störungen.
Münchener Med. Wschr. 62, 1141 - 1143 (1915)
- Mc NEILL, J.; S. VERMA :
Blockade by burimamide of the effects of histamine and
histamine analogs on cardiac contractility, phosphorylase
activation and cyclic adenosine monophosphate.
J. Pharmac.exp.Ther. 188, 180 - 188 (1973)
- MAENGWYN-DAVIES, G. :
The dual mode of action of histamine in the cat isolated
tracheal chain.
J. Pharm. Pharmac. 20, 572 (1968)
- MEISNER, H.; S. HAGL; B. STECKMEIER; S. GLANERT; E. GAMS;
K. MESSMER :
Fehlerquellen der Kälteverdünnungsmethode.
Langenbecks Arch.Chir. Suppl. Chir.Forum 285 (1972)
- MÜLLER, E.A.; H. SALOMON; G. ZÜDCHER :
Die Wirkung von Histamin auf Herz und Lungen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. ges. Path. Pharmac. 164,
441 - 448 (1932)
- PIETRA, G.J.; J. SZIDON; M. LEVENTHAL; A. FISHMAN :
Histamine and intestinal pulmonary edema in the dog.
Circulation Res. 29, 323 (1971) R. 57
- ROCHA E SILVA :
Action of histamine upon the circulatory apparatus.
Handbook of Exp. Pharmacol. 18/1, 238 - 292 (1966)
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York
- ROTHLIN, E.; R. GUNDLACH :
Etude experimentale de l'influence de l'histamine sur
la secretion gastrique.
Arch. Int. Physiol. 17, 59 (1921)

- RUDOLPH, A.; M. KURLAND; P. AULD; M. PAUL :
Effects of asodilator drugs on normal and serotonin-
constricted pulmonary vessels of the dog.
Amer. J. Physiol. 197, 617 - 623 (1959) R 140
- RÜHL, A. :
Über Herzinsuffizienz durch Histamin.
Naunyn-Schm. Arch. 145, 255 - 276 (1926)
- SCHORER, R. :
Die Technik der Thermo-Injektionsmethode mit Direkt-
anzeige zur Bestimmung des Herzzeitvolumens.
Z. prakt. Anästh. und Wiederbelebung 2, 28 - 40 (1967)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- WEISS, S.; G. ROBB; L. ELLIS :
The systemic effectts of histamine in man.
Arch. Int. Med. 49, 360 - 396 (1932)

Herrn Prof. Dr. med. Wilfried Lorenz, meinem Doktorvater, danke ich für die Überlassung des Themas, für die freundliche Unterstützung und Förderung bei der Durchführung der Arbeit und die gute Arbeitsmöglichkeit am Institut.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Michael Thermann für die Hilfe bei den tierexperimentellen Untersuchungen.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Institutes, insbesondere Herrn Anton Schmal, für ihre stets bereite Hilfe.

Inbesondere danke ich auch meiner Ehefrau Jutta Schingale, die mir das Medizinstudium ermöglichte.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität in Marburg a.d.Lahn waren die Herren Professoren und Dozenten :

Amon, Anderson, Arndt, Aurich, Bommer, Buchholz, Busch, Daume, Dehnicke, Dimroth, Dölle, Dombrowski, Engelhardt, Exner, Friederich, Ganz, Graul, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Hering, Hildebrandt, Hort, Jakob, Karlson, Keil, Kirmse, Klaus, Kleinsasser, Koch, Koecke, Koransky, Korb, Lang, Linneweh, Lorenz, Lütcke, Mann, Martini, Nesswetha, Nöth, Nultsch, Oehmig, Petry, Pots, Rodeck, Rohen, Rosenthal, Reim, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Scriba, Seidel, Siegert, Straub, Streicher, Stuke, Thoenes, Uhlarik, Vakilzadeh, Walcher, Wehrmeyer, Werner.

Lebenslauf

Am 21.12.46 wurde ich in Helmstedt als Sohn der Eheleute Annerose und Kurt Schingale geboren.

Ab 1953 besuchte ich die Grundschule in Wolfsburg, wechselte dann auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Wolfsburg über, wo ich die Reifeprüfung am 21.9.1966 ablegte.

Vom 3.10.1966 war ich bis zum 30.9.1968 bei der Bundeswehr als Freiwilliger tätig.

Im WS 1968/69 begann ich mein Studium in der Fachkombination Physik, Chemie und Zoologie an der Philipps-Universität Marburg.

Am 9.4.1969 heiratete ich die Krankenschwester Jutta Steinigk aus Kassel.

Im WS 1969/70 erhielt ich die Immatrikulation für das Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg, das ich nach Anerkennung eines naturwissenschaftlichen Semesters am 2.12.1974 erfolgreich beenden konnte.

Im Herbst 1972 erhielt ich eine Doktorarbeit in der Abteilung für experimentelle Chirurgie und pathologische Biochemie an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg (Vorstand : Prof. Dr. W. Lorenz) bei Herrn Prof. Lorenz.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich vom 1.1.1975 bis zum 31.12.1975 im St. Johanniskrankenhaus in Landstuhl ab, davon acht Monate auf der chirurgischen Abteilung (Chefarzt Dr.med.F.K.Oehm) und vier Monate auf der inneren Abteilung des Hauses (Chefarzt Dr.med.H.Layes).

Seit dem 1.1.1976 befinde ich mich in der Facharztausbildung zur Chirurgie am St.Johanniskrankenhaus in Landstuhl (Chefarzt Dr.med.F.K.Oehm). Am 1.4.1977 trete ich eine Assistentenstelle an der I.Chirurgischen Klinik der Krankenhausstiftung Bamberg (Chefarzt Prof.Dr.Eisenbach) an.

Am 7.10.1976 erfolgte die Geburt meines Sohnes Frank Claudius.

Dissertationsdruck
GmbH & Co. KG.

M. SCHADEL

86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str. 9b · Tel. 0951/ 5 44 14